



NORGE

(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **178068**

(13) **C**

(51) Int Cl⁶ C 07 D 417/12, A 61 K 31/425

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr 903863
(22) Inng. dag 05.09.90
(24) Løpedag 08.03.88
(41) Alm. tilgj. 05.09.90
(44) Utleingsdato 09.10.95
(45) Meddelt dato 17.01.96

(86) Int. inng. dag og søknadsnummer 08.03.88, PCT/US88/00745
(85) Videreføringsdag 05.09.90
(30) Prioritet Ingen

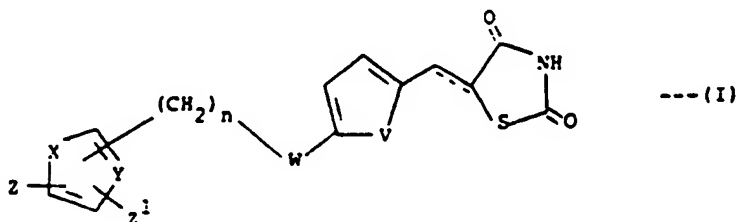
(73) Patenthaver Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017-5755, US
(72) Oppfinner David A. Clark, East Lyme, CT, US
Steven W. Goldstein, Mystic, CT, US
Bernard Hulin, Clinton, CT, US
(74) Fullmektig Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot AS, Oslo

(54) Benevnelse **Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive tiazolidindionderivater**

(56) Anførte publikasjoner EP A1 8203, JP A 80-64586, US 4287200, US 4703052, US 4725610
T. Sohda et al., Chem. Pharm. Bull, vol. 30 (1982), pp 3580-3600

(57) Sammendrag

Hypoglykemiske tiazolidin-2,4-dion-derivater med formel
(I)



hvor den stiplede linje representerer en binding eller ingen binding, V er -CH=CH-, -N=CH-, -CH=N-, S, O eller NR; W er S, SO, SO₂, SO₂NR¹, NR¹SO₂, CONR¹ eller NR¹CO; X er S, O, NR², -CH=N- eller -N=CH; Y er CH eller N; Z er hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cykloalkyl, fenyl, pyridyl, furyl, tienyl eller fenyl mono- eller disubstituert med like eller forskjellige grupper som er (C₁-C₃)alkyl, trifluormetyl, (C₁-C₃)alkoksy, fluor, klor eller brom; Z¹ er hydrogen eller (C₁-C₃)alkyl; R, R¹ og R² er hver uavhengig av hverandre, hydrogen eller (C₁-C₄)alkyl og n er 1, 2 eller 3; et farmasøytisk akseptabelt kationisk salt derav; eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav når forbindelsen inneholder et basisk nitrogen.

Bakgrunn for oppfinnelsen

F religgende oppfinnelse angår en fremgangsmåt for fremstilling av visse forbindelser med formel I, vist nedenfor, som kan benyttes som hypoglykemiske og hypokolesterolemiske midler.

På tross av den tidlige oppdagelse av insulin og dets senere utstrakte bruk ved behandlingen av diabetes, og den senere oppdagelse og bruk av sulfonylurea-forbindelser (f.eks. klorpropamid, tolbutamid, acetohexamide, tolazamide) og biguanider (f.eks. phenformin) som orale hypoglykemiske midler, er behandlingen av diabetes fortsatt langt fra tilfredsstillende. Bruken av insulin som er nødvendig for ca. 10% av de diabetikerpasienter hvor syntetiske hypoglykemiske midler ikke er virksomme (type I diabetes, insulinavhengig diabetes mellitus), fordrer flere daglige doser, vanligvis injisert av pasienten selv. Bestemmelse av den riktige insulindosering fordrer hyppige målinger av sukkeret i urinen eller i blodet. Administrasjon av overdoser av insulin forårsaker hypoglykemi, med effekter som varierer fra svake unormaliteter i blodglukose til koma, og kan endog føre til død. Behandling av ikke-insulinavhengig diabetes mellitus (type II diabetes) består vanligvis i en kombinasjon av diett, mosjon, orale medikamenter, f.eks. sulfonylurea-forbindelser, og i mer alvorlige tilfeller, insulin. De klinisk tilgjengelige hypoglykemiske midler er imidlertid beheftet med andre toksiske manifestasjoner som begrenser deres bruk. Dersom et av disse midlene svikter i et enkelt tilfelle, kan imidlertid et annet være vellykket. Det er derfor klart at det foreligger et stadig behov for hypoglykemiske midler som kan være mindre toksiske eller som kan lykkes når andre svikter.

Atherosklerose, en arteriesykdom, er fastslått å være den vanligste dødsårsak i U.S.A. og Vest-Europa. Den patologiske utvikling som fører til atherosklerose og okklusiv hjertesykdom er utfrlig beskrevet av Ross og Glomset i New England Journal of Medicine 295, 369-377 (1976). Det første trinn i denne utvikling består i dannelse av "fatty streaks" i de karotide, koronare og cerebrale arterier og i aorta. Disse lesjonene er

gulifarvet som følger av forekomst av lipidavleiringer, som hovedsakelig finnes i glatte muskelceller og i makrofager i intimalaget av arteriene og aorta. Kolesterol og kolesterolylester utgjør det meste av dette lipid. Det har dessuten vært postulert at det meste av kolesterolet i "fatty streaks" er et resultat av opptak fra plasma. Disse "fatty streaks" fører så til utvikling av fibrøs plaque som består av akkumulerte intimale glatte muskelceller belagt med lipid og omgitt med ekstracellulært lipid, kollagen, elastin og proteoglykaner. Cellene pluss matriks danner en fibrøs kappe som dekker en dypere avleiring av cellerester og mer ekstracellulært lipid. Lipidet er hovedsakelig fritt og forestret kolesterol. Det fibrøse plaque dannes langsomt og vil sannsynligvis med tiden bli forkalket og nekrotisk og føre til en "complicated lesion" som forårsaker den arterielle okklusjon, tendens til mural trombose og arterielle muskelspasmer som karakteriserer fremskredet atherosklerose.

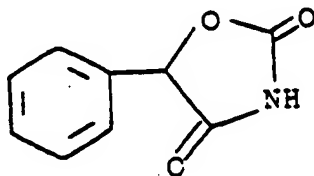
Epidemiologisk materiale har klart fastslått at hyperlipidemi er en primær risikofaktor for kardiovaskulær sykdom (CVD) som følge av atherosklerose. I senere år har fremtredende medisinere på nytt understreket behovet for å senke plasmakolesterol-nivået, spesielt low density lipoprotein kolesterolet, som et vesentlig trinn for å hindre CVD. De øvre grenser for "normal" er ut fra det man nå vet, betydelig lavere enn hittil antatt. Som følge av dette ansees store grupper av den vestlige befolkning for å ha stor risiko for dannelse eller progresjon av CVD på grunn av denne faktor. Individer som i tillegg til hyperlipidemi har uavhengige risikofaktorer, er spesielt utsatt. Slike uavhengige risikofaktorer innbefatter glukose-intoleranse, venstresidig ventrikulær hypertrofisk hypertensjon og det å være av hannkjønn. Kardiovaskulær sykdom er spesielt fremtredende blant diabetikere, i det minste delvis som følge av forekomsten av flere uavhengige risikofaktorer. Vellykket behandling av hyperlipidemi i den generelle befolkning, og spesielt blant diabetikere, er derfor av uvanlig stor medisinsk betydning.

Det første trinn i anbefalte terapiregimer ved hyperlipidemi består i diettbehandling. Mens kun diett gir tilstrekkelig

respons h's enkelt pasienter, har mange andre fortsatt h y risik , og disse må i tillegg behandles ad farmakologisk vei. Ny medikam nter for behandling av hyperlipidemi har derfor stor pot nsiell betydning f r et stort antall personer med høy risiko for utvikling av CVD. Effektiv behandling av både hyperlipidemi og hyperglykemi ved diabetiske tilstander med et enkelt terapeutisk middel, er spesielt ønskelig.

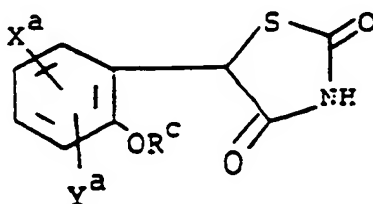
I tillegg til de ovenfor nevnte hypoglykemiske midler, er en rekke andre forbindelser, ifølge en oversiktsartikkel av Blank [Burger's Medicinal Chemistry, Fourth Edition, Part II, John Wiley and Sons, N.Y. (1979), s. 1057-1080], angitt å ha denne type aktivitet.

Schnur, US-patent 4.367.234 har beskrevet hypoglykemiske oksazolidindioner med formel



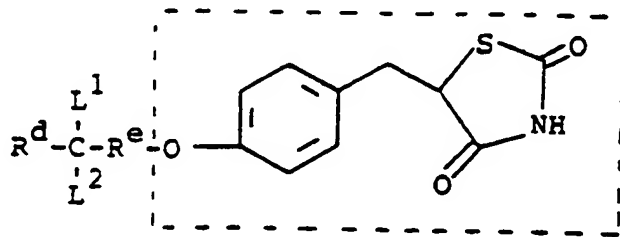
hvor fenylringen vanligvis er mono- eller multisubstituert i orto/meta-stillingene. Med unntak av den analoge 4-fluorfenyl-forbindelse er derfor de parasubstituerte derivatene enten inaktive, eller av lav hypoglykemisk aktivitet. Schnur, US-patent 4.332.952 og 4.342.771 omtaler videre en rekke lignende oksazolidindion-hypoglykemiske midler som i 5-stilling alternativt er substituert med en heterocyklisk gruppe. Disse innbefatter bestemte furan-, tiofen-, pyrrol- og pyridin-derivater.

Schnur, US-patent 4.617.312 omtaler hypoglykemiske tiazolidindioner med formel



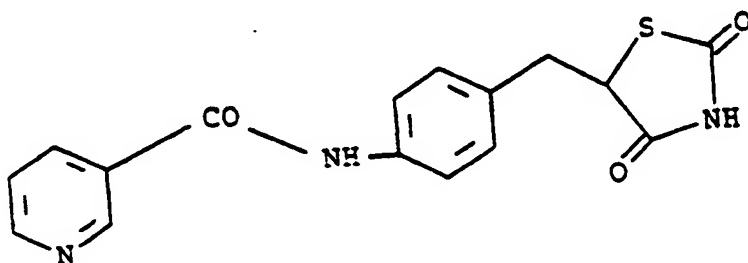
hvor R^c er lavere alkyl, X^a er F, Cl eller Br, og Y^a er hydrogen, klor, lavere alkyl eller lavere alkylsy. Forbindelsene fordrer orto-substitusjon med en alkoksygruppe, mens para-substitusjon er begrenset til hydrogen eller halogen.

Kawamatsu et al., US-patent 4.340.605, omtaler hypoglykemiske forbindelser med formel



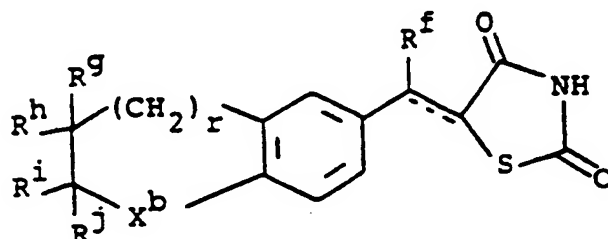
hvor R^e er en binding eller lavere alkyl, og hvor, når R^d er en eventuelt substituert fem- eller seks-leddet heterocyklisk gruppe som innbefatter ett eller to heteroatomer valgt fra N, O og S, L^1 og L^2 begge kan være definert som hydrogen. Som følge av manglende hypoglykemisk og plasmatriglycerid-senkende aktivitet av enkelte analoge ikke-eterer, har det vært antydning at den innrammede del av strukturformelen, som inkluderer eteroksygenet, utgjør et vesentlig trekk for å oppnå brukbar aktivitet i denne rekke av forbindelser; Sohda et al., Chem. Pharm. Bull. Japan, Vol. 30, s. 3580-3600 (1982).

Sohda et al. beskriver forbindelsen med formel



som en forbindelse med svak hypoglykemisk og plasmatriglycerid-senkende aktivitet.

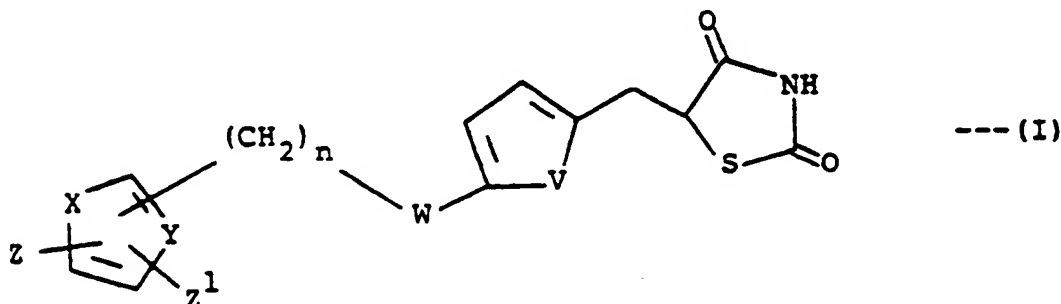
Eggler et al., US-patent 4.703.052 beskriver hypoglykemiske tiazolidindioner med formel



hvor den stiplede linje representerer en eventuell binding, R^f er H, metyl eller etyl, X^b er O, S, SO, SO_2 , CH_2 , CO, CHOH eller NR^k , R^k er H eller en acylgruppe og de mange definisjonene av R^g , R^h , R^i og R^j innbefatter R^g , R^h og R^i som hydrogen eller metyl og R^j som eventuelt substituert fenyl, benzyl, fenetyl eller styryl.

Sammenfatning av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse er rettet mot en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formelen



hvor den stiplede linje representerer en binding eller ingen binding;

V er $-\text{CH}=\text{CH}-$;

W er S, SO, SO_2 , SO_2NR^1 , NR^1SO_2 , CONR^1 eller NR^1CO ;

X er O;

Y er N hvorved en oksazol-4-ylgruppe dannes;

Z er 2-fenyl;

Z^1 er 5-metyl;

R^1 er hydrogen eller (C_1-C_4) alkyl; og

n er 1 eller 2;

de farmasøytisk akseptable kationiske salter derav;

og de farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav når forbindelsen inneholder et basisk nitrogen.

Som følge av deres aktivitetsnivå og enkle fremstilling, utgjøres foretrukne forbindelser av slike hvor den stiplede linje representerer ingen binding, særlig slike hvor W er NR^1CO , CONR^1 , S eller SO_2 .

Uttrykket "farmasøytisk akseptable kationiske salter" er ment å angi, uten å være begrenset til, slike salter som alkalimetallsalter (f.eks. natrium og kalium), jordalkalimetallsalter (f.eks. kalsium og magnesium), aluminiumsalter, ammoniumsalter og salter med organiske aminer så som benzatin (N,N'-dibenzyletylendiamin), cholin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin (N-metylglukamin), benethamin (N-benzylfenetylamin), dietylamin, piperazin, tromethamin (2-amino-2-hydroksymetyl-1,3-propandiol) og prokain. Et spesielt foretrukket salt av denne type er natriumsaltet.

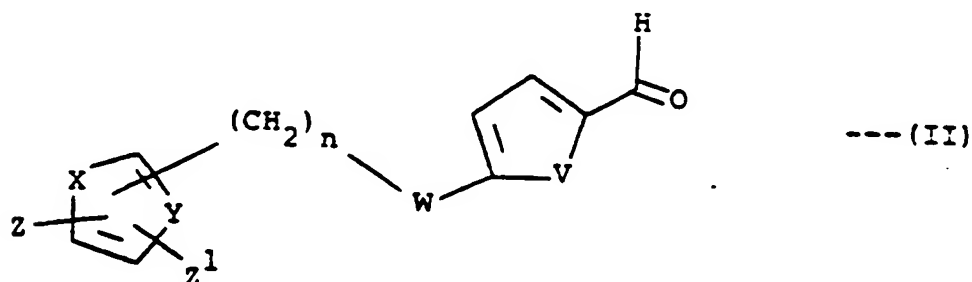
Uttrykket "farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter" er ment å angi, uten å være begrenset til, salter som hydroklorid-, hydrobromid-, sulfat-, hydrogensulfat-, fosfat-, hydrogenfosfat-, dihydrogenfosfat-, acetat-, succinat-, citrat-, metansulfonat-, (mesylat-) og p-toluensulfonat-, (tosylat) saltene.

Farmasøytiske preparater for bruk ved behandling av et hyperglykemisk pattedyr eller et hyperkolesterolemisk pattedyr, består av en blodglukosesenkende mengde eller en blodkolesterol-senkende mengde av en forbindelse med formel (I) og et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel. Blodglukose i

et hyperglykemisk pattedyr, kan senkes v d å gi dyret en effektivt blodglukose-senkende mengde av en forbindelse med formel (I).

Detaljert beskrivelse av foreliggende oppfinnelse

Forbindelsene med formel (I) lar seg lett fremstille. I den mest generelle form, fremstilles forbindelser med formel (I) hvor den stiplede linje representerer en binding, ved omsetning av tiazolidin-2,4-dion med et aldehyd med formel



hvor V, W, X, Y, Z, Z¹ og n er som ovenfor definert. I dette trinn oppvarmes reaktantene i nærvær av et overskudd av en svak base for å gi olefinet med formel (I) hvor den stiplede linje representerer en binding. Vanligvis benyttes et 10-50% molart overskudd av én av de to reaktanter for å tvinge reaksjonen til avslutning innen rimelig tid. I foreliggende tilfelle er det i alminnelighet foretrukket å benytte det lett tilgjengelige tiazolidin-2,4-dion i overskudd. I henhold til en foretrukket metode kobles aldehydet med formel (II) og tiazolidindionet i nærvær av en katalytisk mengde av et sekundært amin, fortrinnsvis pyrrolidin eller piperidin, vanligvis ca. 0,05 til 0,20 molare ekvivalenter, i et reaksjons-inert oppløsningsmiddel så som en lavere alkanol (f.eks. metanol, etanol, n-propanol, isopropanol).

Temperaturen er ikke av spesielt avgjørende betydning, men vil i alminnelighet være høyere enn romtemperatur for å bevirke rim lig hurtig fullføring av reaksjonen, men lavere enn 100°C for å minske mulige bir aksj ner. Tilbakel pstemp raturen for det lavere alkanol-oppløsningsmiddel er særlig hensiktsmessig.

I denne samm nheng og for vrig, står uttrykk t "r aksjons-inert oppløsningsmiddel" for et oppløsningsmiddel som ikke innvirker på utgangsmaterialer, reagenser, m llompr dukter eller produkter på en måt som ugunstig påvirker utbyttet av det ønskede produkt.

Etter en alternativ fremgangsmåte blandes aldehydet med formel (II) og tiazolidin-2,4-dion grundig med et molart ov rskudd, fortrinnsvis et 2-4 ganger molart overskudd, av vannfritt natriumacetat, hvoretter blandingen oppvarmes til en temperatur som er høy nok til å bevirke smelting, i alminnelighet ca. 140-170°C, og ved denne temperatur er reaksjonen i det vesentlige fullført i løpet av 5 til 60 minutter. Det ønskede olefin med formel (I) hvor den stiplede linje representerer en binding, isoleres deretter, for eksempel ved blanding med vann og filtrering, for å oppnå råproduktet som eventuelt renses, f.eks. ved krystallisasjon eller vanlige kromatografiske metoder.

De resulterende olefiniske produkter er aktive hypoglykemiske midler og tjener også som mellomprodukter for fremtilling av de tilsvarende reduserte forbindelser med formel (I) hvor den stiplede linje representerer ingen binding. Mens reduksjon av de nevnte olefiner kan utføres ved å benytte en rekke reduksjonsmidler som er kjent for å r dusere karbon til karbon dobbeltbindinger, benyttes det i de foretrukne fremgangsmåter hydrogen i nærvær av en edelmetallkatalysator, natriumamalgam i metanol eller sink i eddiksyre.

Når reduksjonstrinnet utføres ved bruk av hydrogen i nærvær av en edelmetallkatalysator, er en hensiktsmessig metode for å utføre denne omdannelse, å omrøre eller riste en oppløsning av den olefiniske forbindelse med formel (I) hvor den stiplede linje representerer en binding, i et reaksjonsinert oppløsningsmiddel under hydrogenatmosfære, eller hydrogen blandet med et inert fortynningsmiddel, så som nitrogen, i nærvær av en edelmetall-hydrogeneringskatalysator. Egnede oppl sningsmidler for denne reaksjon er slike som i det vesentlige oppl ser utgangsforbind lsen men som s lv ikke blir hydrogenert eller hydrogenolysert. Eksempler på slike

oppløsningsmidler er slike som dietyl eter, tetrahydrofuran, dioksan og 1,2-dimoksyetan; lavmolekylære amider så som N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid og N-metylpyrrolidon; og laver alkylkarboksylsyrer så som maur-, eddik-, propion- og isosmørsyre. Spesielt foretrukne oppløsningsmidler av denne type er tetrahydrofuran og eddiksyre. Hydrogenering er særlig foretrukket når W er forskjellig fra S eller SO.

Innføring av hydrogen gassen i reaksjonsmediet foretas vanligvis ved å utføre reaksjonen i en lukket beholder som inneholder den olefiniske forbindelse, oppløsningsmiddel, katalysator og hydrogen. Trykket i reaksjonsbeholderen kan variere fra 1 til ca. 100 kg/cm². Det foretrukne trykkområde når atmosfæren i reaksjonsbeholderen i det vesentlige er ren hydrogen, er fra ca. 2 til ca. 5 kg/cm². Hydrogeneringen foretas vanligvis ved en temperatur fra ca. 0° til ca. 60°C, fortrinnsvis fra ca. 25 til 50°C. Under bruk av de foretrukne temperatur- og trykkverdier, skjer hydrogeneringen vanligvis i løpet av noen få timer, f.eks. fra ca. 2 til ca. 20 timer. De foretrukne edelmetallkatalysatorer som benyttes ved denne hydrogeneringsreaksjon, er den type av midler som innen fagområdet er kjent for denne type omdannelse, for eksempel palladium, platina og rhodium. En palladiumkatalysator er å foretrekke siden slike katalysatorer ikke lett forgiftes av svovel. Katalysatoren forekommer i alminnelighet i en mengde som utgjør fra ca. 0,01 til ca. 25 vektprosent, fortrinnsvis fra ca. 0,1 til ca. 10 vektprosent av den olefiniske forbindelse. Det er ofte hensiktsmessig å suspendere katalysatoren på en inert bærer. En spesielt hensiktsmessig katalysator er palladium suspendert på en inert bærer, så som kull.

Når hydrogeneringen av metylen-dobbeltbindingen i det vesentlige er fullført, isoleres det ønskede produkt med formel (I) hvor den stiplede linje representerer ingen binding, deretter ved standardmetoder, f.eks. katalysatoren gjenvinnes ved filtrering, oppløsningsmidlet fordampes og om ønskes renses produktet etter velkjent metodikk, så som krystallisasjon eller kromatografi.

En alternativ fremgangsmåte for reduksjon av de ol finiske forbindelser med formel (I) hvor den stiplede linje r pr senterer en binding, er konvensjonell natriumamalgam-reduksjon i metanol, vanligvis ved eller nær romtemperatur; eller sinkstøv i eddiksyre, vanligvis ved høyere temperatur, hensiktsmessig ved reaksjonsblandingens kokepunkt. Begge disse fremgangsmåter, som foretrekkes når W er S, er eksemplifisert nedenfor.

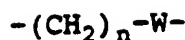
For Bindelser hvor W er SO eller SO₂ dannes alternativt (og fortrinnsvis når W er SO) ved passende oksydasjon av de korresponderende forbindelser hvor W er S. Når sulfoksydet ønskes, oksyderes sulfidet fortrinnsvis med minst én molar ekvivalent (vanligvis et 2-3 ganger molart overskudd) av natriumperjodat i et reaksjons-inert oppløsningsmiddel, så som vandig metanol, i alminnelighet ved romtemperatur eller lavere for å unngå over-oksydasjon. Som et alternativ kan det for dette formål benyttes tilnærmet 1 molar ekvivalent av m-klorperbenzoesyre i et reaksjons-inert oppløsningsmiddel, så som metylenklorid eller toluen, vanligvis ved nedsatt temperatur, så som -10 til 10°C. Når sulfonet ønskes, er et hensiktsmessig oksydasjonsmiddel minst 2 molare ekvivalenter av den nevnte m-klorperbenzoesyre, men forøvrig i de samme oppløsningsmidler og under de samme milde betingelser angitt i foregående setning. Et mindre kostbart oksydasjonsmiddel for dannelsen av sulfonet er imidlertid H₂O₂, som i alminnelighet benyttes i overskudd, i et reaksjons-inert oppløsningsmiddel, så som eddiksyre.

De farmasøytisk akseptable kationiske salter av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, fremstilles lett ved å omsette de sure former med en passende base, vanligvis 1 ekvivalent, i et med-oppløsningsmiddel. Typiske baser er natriumhydroksyd, natriummetoksyd, natriumetoksyd, natriumhydrid, kaliummetoksyd, magnesiumhydroksyd, kalsiumhydroksyd, benzatin, cholin, dietanolamin, piperazin og tromethamin. Saltet isoleres ved konsentrering til tørrhet eller ved tilsetning av et ikke-blandbart oppløsningsmiddel. I mange tilfeller fremstilles saltet fortrinnsvis ved å blande

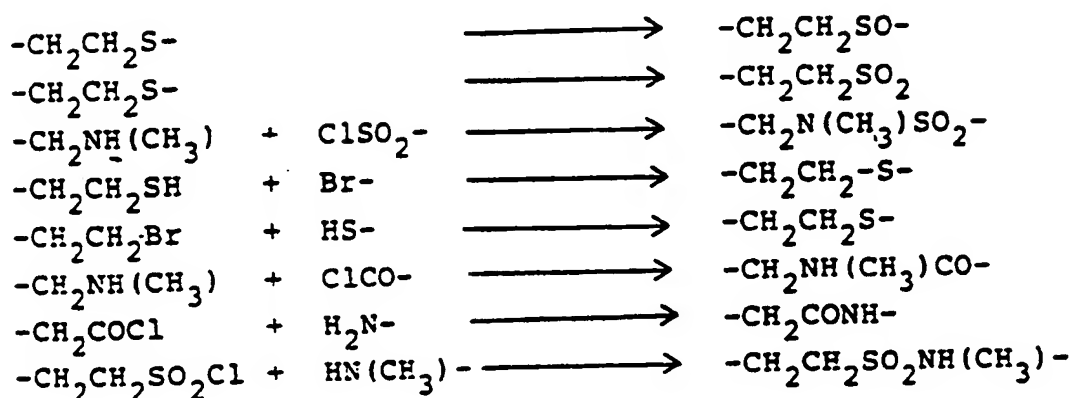
en oppløsning av syren med en oppløsning av et annet salt av kationen (natrium- eller kaliumetylheksanoat, magnesiumoleat) under bruk av et oppløsningsmiddel (f.eks. etylacetat) hvorfra det ønskede kationiske salt utfelles eller på annen måte kan isoleres ved konsentrering og/eller tilsetning av et ikke-blandbart oppløsningsmiddel.

Syreaddisjonssaltene av forbindelsene fremstilt i henhold til foreliggende oppfinnelse fremstilles lett ved å omsette baseformene med den passende syre. Når saltet er av en monobasisk syre (f.eks. hydrokloridet, hydrobromidet, p-toluensulfonatet, acetatet), av hydrogenformen av en dibasisk syre (f.eks. hydrogensulfatet, succinatet) eller av dihydrogenformen av en tribasisk syre (f.eks. dihydrogenfosfatet, citratet), benyttes minst én molar ekvivalent og vanligvis et molart overskudd av syren. Når salter som sulfatet, hemisuccinatet, hydrogenfosfatet eller fosfatet ønskes, vil imidlertid den passende og eksakte kjemiske ekvivalent av syren bli benyttet. Den frie base og syren kombineres vanligvis i et med-oppløsningsmiddel som det ønskede salt utfelles fra, eller som ellers kan isoleres ved konsentrering og/eller tilsetning av et ikke-blandbart oppløsningsmiddel.

Tiazolidin-2,4-dion er kommersielt tilgjengelig. Aldehydene med formel (II) fremstilles etter en rekke konvensjonelle fremgangsmåter, som for eksempel ved mild oksydasjon av den korresponderende primære alkohol med reagenser som mangandioksyd, under betingelser som er kjent for å danne aldehyder fra primære alkoholer; omsetning av de korresponderende aralkylbromider med n-butyllitium og deretter med N,N-dimetylformamid ved -80° til -70°C , omsetning av et passende 4-substituert benzaldehyd (eller en tilsvarende tiofen- eller pyridin-analog) med et passende substituert heterocyklisk derivat, for å danne den brodannende gruppe:



For ksemp 1 med aldehydgruppen, ventuelt i beskyttet form, eller i form av n aldehyd-forløper.



Foreliggende forbindelser med formel (I) lar seg lett tilpasse klinisk anvendelse som hypoglykemiske eller hypokolesterolemiske midler. Den nødvendige aktivitet for denne kliniske anvendelse er definert gjennom undersøkelsen for hypoglykemisk effekt i ob/ob-mus ved bruk av følgende fremgangsmåte:

Fem til åtte uker gamle C57 BL/6J-ob/ob-mus (fra Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine) ble anbragt fem per bur under standardbetingelser for forsøksdyr. Etter en akklimatiseringsperiode på en uke, ble dyrene veiet og 25 µl blod uttatt fra øyehulen før noen behandling. Blodprøven ble omgående fortynnet 1:5 med en saltoppløsning inneholdende 2,5 mg/ml natriumfluorid og 2% natriumheparin og anbragt på is for metabolittanalyse. Dyrene ble deretter dosert daglig i fem dager med medikament (5-50 mg/kg), en positiv kontroll (50 mg/kg ciglitazone; US-patent 4.467.902; Sohda et al., Chem. Pharm. Bull., vol. 32, s. 4460-4465, 1984), eller med bæremiddel. Samtlige medikamenter ble gitt i et bæremiddel bestående av 0,25% vekt/volum metylcellulose. På den 5. dag ble dyrene igjen veiet og blodprøver uttatt (via øyehulen) for bestemmelse av metabolittnivåer i blodet. De nylig uttatte prøvene ble sentrifugert i 2 minutt r ved 10.000 x g ved

romtemperatur. Supernatanten ble analysert på glukose, f r eksempel ved ABA 200 Bichromatic Analyzer™ ved bruk av et A-g nt-™ glukose-UV-reagens-system * (heks kinase-m tod n) ved å benytte 20, 60 og 100 mg/dl standarder.

Plasmaglukose ble deretter beregnet etter ligningen:

$$\text{Plasmaglukose (mg/dl)} = \text{prøveverdi} \times 5 \times 1,67 =$$

$$8,35 \times \text{prøveverdi}$$

hvor 5 er fortynningsfaktoren og 1,67 er plasmahematokrittilpasningen (idet det antas at hematokritverdien er 40%).

™ Et registrert varemerke tilhørende Abbott Laboratories, Diagnostics Division, 820 Mission Street, So. Pasadena, CA 91030.

* En modifikasjon av metoden etter Richterich & Dauwalder, Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 101, 860 (1971).

Forsøksdyr dosert med bæremiddel opprettholder i det vesentlige uforandrede hyperglykemiske glukosenivåer (f.eks. 250 mg/dl), mens positive kontrolldyr har nedsatte glukosenivåer (f.eks. 130 mg/dl). Testforbindelsene er uttrykt som normalisert prosent glukose. For eksempel er et glukosenivå som er det samme som den positive kontroll angitt som 100%.

Undersøkelser som den som er beskrevet nedenfor, viser at forbindelsene med formel (I) bevirker nedsettelse av serumkolesterolnivået i pattedyr.

8-12 uker gamle hunnmus (stamme C57Br/cd J), fra Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine, ble benyttet etter 2-4 ukers akklimatisering med fri tilgang til vann og standard laboratorie tørrfør. Dyrene ble vilkårlig delt i 3 grupper på 6-7 dyr. Alle tre gruppene ble satt på en diett som inneholdt 0,75% kolesterol, 31% sukrose, 15,5% stivelse, 20% kasein, 17% cellulose, 4,5% maisolje, 5% kokosolje, 0,25% cholsyre, 4% salter og 2% vitamin; og fikk anledning til å innta foer ad lib i 18 dager; g ble daglig dos rt via mavesond kl. 9-11 i d r sterende 5 dager, idet kontrollgrupp n fikk 5 ml/kg

bæremiddel (0,1% vandig metylcellulose) og testgruppen den aktuelle forbindelse i doser som varierte fra 0,1 til 20 mg/kg/dag, i bæremidlet. Etter dosering i 4 dager, ble dyrene fastet natten over fra kl. 17. Den etterfølgende morgen ble testgruppen gitt en 5. og avsluttende dose av testforbindelsen, og 3 timer senere ble dyrene avlivet ved dekapitasjon. Blod fra dyrekroppene ble oppsamlet og fikk anledning til å koagulere, og serumet ble bestemt enzymatisk ved bruk av en Abbott VP automatisert analysator, for bestemmelse av HDL-kolesterol, LDL- og VLDL-kolesterol, samt total-kolesterol. Enten vurderingen foretas på basis av LDL + VLDL-kolesterolnivåer, total-kolesterolnivåer eller forholdet LDL + VLDL/HDL, oppviser forbindelsene i henhold til oppfinnelsen generelt gunstige resultater når det gjelder å senke kolesterolnivåene.

Foreliggende forbindelser med formel (I) administreres klinisk til pattedyr, inkludert mennesket, enten oralt eller parenteralt. Oral administrasjon er å foretrekke som en mer lettvint metode hvor mulig smerte og irritasjon ved injeksjonen unngås. I de tilfeller hvor pasienten ikke kan svelge medikamentet eller absorpsjon ved oral administrasjon er svekket, som ved sykdom eller andre uvanlige omstendigheter, er det imidlertid nødvendig at medikamentet gis parenteralt. Ved begge administrasjonsmåter benyttes en dosering i et område fra ca. 0,10 til ca. 50 mg/kg legemsvekt per dag, fortrinnsvis ca. 0,10 til ca. 10 mg/kg legemsvekt per dag gitt som en enkelt eller som en avdelt dose. Den optimale dosering for pasienten vil imidlertid bli bestemt av den person som er ansvarlig for behandlingen. Generelt gis mindre doser initialt, hvorpå dosene økes for å fastlegge den mest passende dosering. Denne vil avhenge av den aktuelle forbindelse og av pasienten.

Forbindelsene kan benyttes i farmasøytiske preparater som inneholder forbindelsen eller farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav, i kombinasjon med et farmasøytisk akseptabelt bære- eller fortynningsmiddel. Egnede farmasøytisk akseptable bæremidler innbefatter inerte faste fyllstoffer

eller fortynningsmidler og sterile vandige eller organiske oppløsninger. Virkestoffet vil i slike farmasøytiske preparater foreligge i mengder som er tilstrekkelige til å gi den ønskede dosering innenfor det ovenfor nevnte området. For oral administrasjon kan forbindelsene kombineres med et egnet fast eller flytende bæremiddel eller fortynningsmiddel for å danne kapsler, tabletter, pulvere, siruper, oppløsninger, suspensjoner og lignende. De farmasøytiske preparatene kan, om ønskes, inneholde ytterligere komponenter så som aromastoffer, søtningsmidler, hjelpestoffer og lignende. For parenteral administrasjon kan forbindelsene blandes med sterile vandige eller organiske medier for å danne injiserbare oppløsninger eller suspensjoner. For eksempel kan det benyttes oppløsninger i sesam- eller jordnøttolje, vandig propylenglykol og lignende, samt vandige oppløsninger av vann-oppløselige farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene. De således fremstillede injiserbare oppløsninger kan administreres intravenøst, intraperitonealt, subkutant eller intramuskulært, hvorav intramuskulær administrasjon er å foretrekke ved human anvendelse.

Foreliggende oppfinnelse illustreres gjennom de etterfølgende eksempler. Den nomenklatur som her er benyttet er basert på Rigaudy & Klesney, IUPAC Nomenclature of Organic Chemistry, 1979 Ed., Pergamon Press, New York, 1979. Forkortelsene THF og DMF og DMSO står for henholdsvis tetrahydrofuran, dimetylformamid og dimetylsulfoksyd.

Eksempel 1

N-[(5-metyl-2-fenyl-4-oksazolyl)metyl]-4-

[(tiazolidin-2,4-dion-5-yl)metyl]bensensulfonamid

4-[(tiazolidin-2,4-dion-5-yl)metyl]bensensulfonylklorid

(1,62 g, 5,31 mmol) i 25 ml CH_2Cl_2 ble avkjølt til 0°C . N-[(5-metyl-2-fenyl-4-oksazolyl)metyl]amin (1,0 g, 5,31 mmol) i 10 ml CH_2Cl_2 ble tilsatt dråpevis etterfulgt av tilsetning av diisopropyletylamin (1,1 ml, 6,37 mmol), hvorpå blandingen ble rørt ved 0°C i 20 minutter og deretter ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblanding ble fortynnet med 20 ml CH_2Cl_2 ,

vasket 3 x 25 ml 1N HCl, 1 x 25 ml 5% NaHCO₃ og 2 x 25 ml saltoppløsning, tørket (MgSO₄) og inndampet til 1,9 g fastst ff. Faststoffet ble hurtigkromatografert (flash chromatography) på silikagel ved bruk av 3:40 etylacetat:heksan som eluent for å gi 0,34 g av det rensede, foreliggende tittelprodukt, smp. 120-122°C.

Eksempel 2

N-metyl-N-[(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly1)-metyl]-4-tiazolidin-2,4-dion-5-yl)metyl]bensensulfonamid

Ved bruk av 1:19 CH₃OH:CHCl₃ som eluent men forøvrig etter fremgangsmåten i det foregående eksempel, ble N-metyl-N-[(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly1)metyl]amin (0,39 g, 1,93 mmol) omdannet til foreliggende kromatograferte tittelprodukt 170 mg; tlc Rf 0,35 (1:19 CH₃OH:CHCl₃). Sistnevnte (150 mg, 0,954 mmol) ble oppløst i 10 ml metanol og tilsatt NaOCH₃ (51,6 mg, 0,954 mmol). Etter omrøring i 15 minutter ble oppløsningen inndampet for å gi natriumsaltet av foreliggende tittelprodukt; smp. 250°C (dekom.).

Eksempel 3

N-[(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly1)metyl]-4-tiazolidin-2,4-dion-5-yliden)metyl]benzamid

4-[(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly1)metylaminokarbonyl]benzaldehyd (0,880 g, 2,75 mmol), tiazolidin-2,4-dion (0,483 g, 4,12 mmol) og natriumacetat (0,676 g, 8,24 mmol) ble grundig blandet og oppvarmet til 140-145°C i 45 minutter deretter avkjølt til romtemperatur og faststoffet utgnidd og omrørt med 50 ml vann i 30 minutter, hvorpå 1,20 g av foreliggende tittelprodukt ble oppnådd ved filtrering; smp. 235-237°C (dekom.); tlc Rf 0,2 (3:1 etylacetat:heksan).

Eksempel 4

N-m tyl-N-[(5-metyl-2-f nyl-4-oksazoly) m tyl]-4-
[(tiazolidin-2,4-dion-5-yliden)metyl]benzamid

Etter fremgangsmåten i det foregåend eksempel bortsett fra bruk av 2 timers oppvarmingstid, ble 4-[N-[(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly)metyl]metylaminokarbonyl]benzaldehyd (0,520 g, 1,56 mmol) omdannet til 0,61 g av foreliggende tittelprodukt; smp. 95-98°C; tlc Rf 0,2 (3:1 etylacetat:heksan).

Eksempel 5

N-[(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly)metyl]-4-
[(tiazolidin-2,4-dion-5-yl)metyl]benzamid

Tittelproduktet fra Eksempel 3 (0,60 g, 1,43 mmol) i en blanding av 70 ml THF og 50 ml eddiksyre ble hydrogenert over 1,0 g 10% Pd/C svovelresistent katalysator i et Parr-risteapparat ved 3,5 kg/cm² og romtemperatur i 1 time. Katalysatoren ble gjenvunnet ved filtrering over kiselgur med THF-vask. Filtrat og vaskevæske ble kombinert, inndampet til et gummiaktig faststoff, tatt opp i CHCl₃ og tilsatt tilstrekkelig CCl₄ til å utfelle 0,35 g av foreliggende tittelprodukt; smp. 49-53°C; tlc Rf 0,7 (3:1 etylacetat:heksan).

Eksempel 6

N-metyl-N-[(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly)-
metyl]-4-[(tiazolidin-2,4-dion-5-yl)metyl]benzamid

Tittelproduktet fra Eksempel 4 (0,30 g, 0,69 mmol) i 80 ml THF og 25 ml eddiksyre ble hydrogenert over 0,80 g 10% Pd/C svovelresistent katalysator i et Parr-risteapparat ved 3,5 kg/cm² og romtemperatur i 2 timer. Katalysatoren og råproduktet ble oppnådd som i det foregående eksempel. Råproduktet ble hurtigkromatografert på silikagel ved bruk av 3:1 etylacetat:heksan som eluent for å gi 81 mg av foreliggend tittelprodukt; smp. 75-78°C; tlc Rf 0,45 (3:1 etylacetat:heksan).

Eksempel 7

5-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazolyl)acetamido]-
benzyl]tiazolidin-2,4-dion

2-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazolyl)eddiksyre (0,40 g, 1,8 mmol) oppløst i 5 ml CH_2Cl_2 ble avkjølt til 0-5°C. Trietylamin (0,46 ml) og deretter etylklorformiat (0,30 ml) ble tilsatt dråpevis. Etter omrøring i 15 minutter ved 0°C for å sikre fullstendig omdannelse av syren til det intermediære blandede anhydrid, ble en oppløsning av 5-(4-aminobenzyl)-tiazolidin-2,4-dion (0,71 g, 3,2 mmol; Chem. Pharm. Bull. Japan, V. 30, s. 3580, 1982) og 0,24 ml trietylamin i 15 ml tilsatt dråpevis mens temperaturen ble holdt ved 0-5°C. Den resulterende oppløsning ble deretter omrørt i 18 timer ved romtemperatur, oppløsningsmidlet fordampet og residuet fordelt mellom 25 ml 2N HCl og 25 ml etylacetat. Det vandige lag ble ekstrahert med 25 ml etylacetat til, hvorpå de organiske lagene ble kombinert, vasket suksessivt med 1 x 30 ml vann, 1 x 30 ml mettet NaHCO_3 og 1 x 30 ml mettet NaCl, tørket (Na_2SO_4) og inndampet for å gi 0,84 g faststoff. Faststoffet ble hurtigkromatografert på silikagel ved bruk av 1:2 etylacetat:-heksan som eluent for å gi 0,23 g urent tittelprodukt egnet for gjentatt kromatografi som ga 0,20 g renset tittelprodukt.

Eksempel 8

5-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazolyl)etyltio]-
fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion

Ved bruk av en temperatur på 170°C og en oppvarmingstid på 0,5 timer, ble fremgangsmåten i Eksempel 3 benyttet for å omdanne 4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazolyl)etyltio]benzaldehyd (0,235 g, 0,73 mmol) til 0,15 g av foreliggende tittelprodukt; tlc Rf 0,26 (1:39 $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$).

Eksempel 95-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly1)etylthio]-benzyl]thiazolidin-2,4-dion

1% Na/Hg (2,60 g) og tittelproduktet fra det foregående eksempel (0,15 g) ble kombinert i 15 ml CH₃OH, omrørt i 4 timer ved romtemperatur og dekantert. Det avdekanterte ble inndampet, residuet tatt opp i 25 ml vann, surgjort til pH 2 med 2N HCl og ekstrahert 3 x 20 ml CH₂Cl₂. De organiske lagene ble kombinert, tørket (K₂CO₃) og inndampet til 81 mg residuum, som ble filtrert på silikagel ved bruk av 1:39 CH₃OH:CH₂Cl₂ som eluent for å gi 58 mg av foreliggende tittelprodukt; tlc Rf 0,46 (1:39 CH₃OH:CH₂Cl₂), 0,6 (1:20 CH₃OH:CH₂Cl₂).

Eksempel 105-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly1)etyl-sulfonyl]benzyl]thiazolidin-2,4-dion

Tittelproduktet fra det foregående eksempel (53 mg, 0,125 mmol) ble oppløst i 5 ml CH₂Cl₂ og avkjølt til 0°C. m-klorperbenzosyre (58 mg, 0,275 mmol) ble porsjonsvis tilsatt i løpet av 0,5 timer ved 0°C. Blandingen ble deretter omrørt i 2 timer ved romtemperatur, fortynnet med 10 ml CH₂Cl₂, vasket med 10 ml 5% NaHCO₃ og 10 ml saltoppløsning, tørket (MgSO₄) og inndampet til 27 mg av tittelproduktet som et hvitt skum; tlc Rf 0,50 (1:19 CH₃OH:CH₂Cl₂).

Eksempel 115-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly1)etyl-sulfinyl]benzyl]thiazolidin-2,4-dion

Tittelproduktet fra Eksempel 9 (5,8 mmol) ble oppløst i metanol (125 ml) og tilsatt til natriumperjodat (17,4 mmol, 3,7 g) oppløst i vann (40 ml) ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time og deretter konsentrert til 50 ml. Vann (150 ml) ble tilsatt og oppløsningen ekstrahert med etylacetat (2 x 125 ml). De organiske lagene ble vasket med vann (50 ml), mettet NaCl (50 ml) og tørket (NaSO₄), hvorpå oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum for å gi foreliggende tittelprodukt.

Eksempel 12

Natriumsalt av 5-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly)]etyltiolbenzyl]tiazolidin-2,4-dion

Tittelproduktet fra Eksempel 9 (6,9 mmol) ble oppløst, med den nødvendige oppvarming, i 75 ml etylacetat. Natrium 2-etylheksanoat (6,9 mmol, 1,1 g) i 10 ml etylacetat ble tilsatt. Etter henstand over natten ble foreliggende tittelprodukt oppnådd ved filtrering.

Eksempel 13

5-[4-[(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly)]metyltio]-
fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion

4-[(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly)]metyltio]benzaldehyd (0,05 mol), tiazolidin-2,4-dion (11,7 g, 0,10 mol) og piperidin (0,85 g, 0,01 mol) ble kombinert i 300 ml absolutt etanol og blandingen tilbakeløpsbehandlet i 24 timer, deretter avkjølt til 0°C, langsomt fortynnet med 600 ml eter og etter omrøring i 1 time ved 0°C, ble foreliggende tittelprodukt oppnådd ved filtrering. Om ønsket, kan produktet utgis med 150 ml varm eddiksyre (40-50°C). Den resulterende oppslemming ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med 300 ml eter, hvorpå det rensede tittelprodukt ble oppnådd ved filtrering.

Eksempel 14

5-[4-[N-metyl-2-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly)]-
acetamido]benzyl]tiazolidin-2,4-dion

2-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly)eddiksyre (0,195 g, 0,90 mmol) og SOCl₂ (0,109 g, 0,90 mmol) ble kombinert i 0,67 ml benzen og oppvarmet nesten til koking i 20 minutter for å danne en klar oppløsning av det tilsvarende syreklorid. Blandingen ble avkjølt og oppløsningsmidlet fordampet, hvorpå blandingen ble inndampet to ganger fra 10 ml porsjoner CCl₄. Det resulterende faste residuum ble oppslemmet i 3 ml benzen og porsjonsvis tilsatt til en oppløsning av 5-[4-(metylamino)-benzyl]tiazolidin-2,4-dion (0,21 g, 0,88 mmol) i 1,5 ml

pyridin som ble holdt ved 0-5°C. Blandingen ble omrørt i 18 timer ved romtemperatur, fortynnet med 40 ml vann, surgjort med 6N HCl og ekstrahert 2 x 40 ml etylacetat. De organiske lagene ble kombinert, vasket suksessivt med 1 x 20 ml 1N, 2 x 30 ml H₂O og 1 x 30 ml mettet NaCl, tørket (Na₂SO₄) og inndampet til 0,355 g av en gummi. Sistnevnte ble hurtigkromatografert på silikagel ved bruk av etylacetat som eluent for å gi 0,160 g av foreliggende tittelprodukt som et faststoff; tlc Rf 0,35 (etylacetat).

Fremstilling 1

Etyl 2-(hydroksyimino)-3-oksobutyrat

Under N₂ ble en oppløsning av etylacetoacetat (286 ml, 292 g, 2,24 mol) oppløst i 300 ml eddiksyre, avkjølt til -10°C. Mens denne temperaturen ble opprettholdt, ble NaNO₂ (80 g, 2,61 mol) i 400 ml vann langsomt tilsatt og blandingen omrørt i 30 minutter ved 0°C, hvorpå KCl (160 g, 2,15 mol) i 800 ml vann ble tilsatt i løpet av 20 minutter og blandingen omrørt i ytterligere 30 minutter ved 0°C og deretter ekstrahert 3 x 1 liter eter. De organiske lagene ble kombinert, vasket 2 x 1 liter vann og 1 x 1 liter saltoppløsning, tørket (MgSO₄) og inndampet for å gi 343,3 g (96%) av tittelproduktet som en olje; tlc Rf 0,3 (1:19 CH₃OH:CHCl₃).

Fremstilling 2

Etyl 5-metyl-2-fenyloksazol-4-karboksylat-1-oksyd hydroklorid

Tittelproduktet fra den foregående fremstilling (343 g, 2,16 mol) ble oppløst i 550 ml eddiksyre. Benzaldehyd (285 ml, 297,5 g, 2,81 mol) ble deretter tilsatt, blandingen avkjølt til 0°C og tørr HCl boblet inn i den omrørte reaksjonsblanding med moderat hastighet i 2 timer ved 0°C. Blandingen ble fortynnet med 3 volumer eter og filtrert for å gi 620 g (558 g, 90% på tørr basis) av den fuktige tittel-eter, som umiddelbart ble anbragt på flaske og hensatt ved kjøleskapstemperatur; tlc Rf 0,45 (1:19 CH₃OH:CHCl₃).

Fremstilling 3Etyl 5-metyl-2-fenyloksazol-4-karboksylat

Tittelproduktet fra den foregående fremstilling (205 g, tørr basis, 0,723 mol) ble oppløst i 1 liter etanol og 120 ml m tanol og hydrogenert i et Parr-risteapparat over 14 g 10% Pd/C ved $3,5 \text{ kg/cm}^2$ og romtemperatur i 3 timer, og ved dette tidspunkt var hydrogenopptaket fullstendig. Katalysatoren ble gjenvunnet ved filtrering over kiselgur og vasket med metanol. Filtrat og vaskevæsker ble kombinert og inndampet for å gi foreliggende tittelprodukt som en olje; tlc Rf 0,7 (1:19 $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CHCl}_3$).

Fremstilling 45-metyl-2-fenyloksazol-4-metanol

Under N_2 ble LiAlH_4 (11,1 g, 0,293 mol) oppslemmet i 300 ml eter og avkjølt til 0°C . En klarnet oppløsning av tittelproduktet fra den foregående fremstilling (67,0 g, 0,29 mol) i 300 ml eter ble tilsatt til hydridoppslemmingen i 1 pet av 30 minutter, hvorunder temperaturen ble holdt ved $0-10^\circ\text{C}$. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur og deretter fortynnet med 200 ml THF, hvorpå reaksjonen langsomt ble avbrutt med 11,1 ml vann (kraftig gassutvikling), deretter med 1N NaOH (11,1 ml) og tilslutt med ytterligere 33 ml vann. Blandingen ble omrørt i 15 minutter, fortynnet med 200 ml ytterligere THF, filtrert og filtratet inndampet for å gi 46 g (84%) av foreliggende tittelprodukt som et faststoff; tlc Rf 0,4 (1:19 $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CHCl}_3$).

Fremstilling 55-metyl-2-fenyloksazol-4-karbaldehyd

Pyridiniumdikromat $(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2\cdot\text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, 120,8 g, 0,324 mol) ble tilsatt til en oppløsning av tittelproduktet fra den foregående fremstilling (20,4 g, 0,106 mol) i 500 ml CH_2Cl_2 og oppslemmingen omrørt i 7 timer, fortynnet med 1 liter eter, filtrert over kiselgur og filtratet inndampet for å gi 14,1 g (70%) av foreliggende tittelprodukt; tlc Rf 0,75 (3:1 etyl-acetat:h ksan).

Fremstilling 6(5-metyl-2-fenyl-4-oksazolyll)metyl azid

Under N₂ bl det til en omrørt oppløsning av tittelproduktet fra Fremstilling 4 (10,0 g, 0,053 mol) suks ssivt tilsatt trifenyلفosfin (18,0 g, 0,069 mol), NaN₃ (10,3 g, 0,159 mol) og CCl₄ (15,3 ml, 0,159 mol). Blandingen som først ga en svak eksoterm reaksjon, ble omrørt i 1 time og deretter hellet over i 400 ml vann og ekstrahert 2 x 300 ml eter. De organiskē lagene ble kombinert, ekstrahert 2 x 300 ml vann og 1 x 300 ml saltoppløsning, tørket (MgSO₄) og inndampet, hvorpå det klebrige faste residuum ble hurtigkromatografert på silikagel ved bruk av 4:1 heksan:etylacetat som eluent for å gi 7,77 g (68%) av foreliggende tittelprodukt som en olje som krystalliserte ved henstand; tlc Rf 0,8 (1:19 CH₃OH:CHCl₃).

Fremstilling 7N-[(5-metyl-2-fenyl-4-oksazolyll)metyl]amin

Under N₂ ble en omrørt oppslemming av LiAlH₄ (0,96 g, 0,025 mol) i 75 ml eter, avkjølt til -5°C og tilsatt tittelproduktet fra den foregående fremstilling (3,05 g, 0,014 mol) i 40 ml eter, i løpet av 15 minutter. Blandingen fikk oppvarmes og ble deretter kokt under tilbaketilbakekjøling i 3 timer, avkjølt til 0°C og fortynnet med 3 ml mettet Na₂SO₄. Den resulterende oppslemming ble filtrert med eter og vasket med THF. Filtrat og vaskevasker ble kombinert, tørket (MgSO₄) og inndampet for å gi 2,2 g (82%) av foreliggende tittelprodukt som en olje; tlc Rf 0,0 (1:19 CH₃OH:CHCl₃).

Fremstilling 8N-metyl-N-[(5-metyl-2-fenyl-4-oksazolyll)metyl]amin

Tittelproduktet fra Fremstilling 5 (2,0 g, 10,7 mmol) bl kombinert med MgSO₄ (2 g) i 50 ml eter avkjølt til 0°C, og blandingen mettet med metylamin-gass. Blandingen ble omrørt i 15 minutter ved 0°C, deretter ved romtemperatur i 3 timer og filtrert over kiselgur og vasket med eter, hvorpå kombinasjonen av filtrat og vaskevasker ble inndampet for å gi imin-mellomproduktet som en olje. Oljen ble tatt opp i 50 ml

CH₃OH og avkjølt til 0°C. NaBH₄ (2,2 g, 0,058 mmol) ble tilsatt og blandingen omrørt ved 0°C i 15 minutter, deretter ved romtemperatur i 18 timer. Blandingene ble fortynnet med 2 volumer vann og ekstrahert 2 x 150 ml etylacetat. De organiske lagene ble kombinert, vasket 2 x 150 ml vann og 1 x 150 ml saltoppløsning og inndampet for å gi 1,54 g (46%) av foreliggende tittelprodukt som en olje; tlc R_f 0,0 (1:19 CH₃OH:CHCl₃).

Fremstilling 9

5-(fenylmetylen)thiazolidin-2,4-dion

Benzaldehyd (0,78 mol, 82,8 g) og 2,4-thiazolidindion (0,85 mol, 100 g) ble kokt under tilbakesløpskjøling i en blanding av pyridin (215 ml) og dimetylformamid (400 ml) i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 55°C, fortynnet med heksan (360 ml) og vann (900 ml) og omrørt i 1 time etter avkjøling til romtemperatur. Produktet ble samlet opp og ga 175 g tittelprodukt som et blekgult faststoff; smp. 246-248°C.

Fremstilling 10

5-(benzyl)thiazolidin-2,4-dion

Tittelproduktet fra den foregående fremstilling (0,12 mol, 25 g) ble hydrogenert i et Parr-risteapparat ved 3,5 kg/cm² i 18 timer ved romtemperatur ved bruk av 10% Pd/C (25 g med 50 vektprosent H₂O) i tetrahydrofuran (750 ml) og eddiksyre (250 ml). Katalysatoren ble frafiltrert og oppløsningsmidlet fjernet i vakuum. Det rå faststoffet ble omkrystallisert fra etanol:vann (1:2) for å gi 15,4 g blekgrå krystaller; smp. 101-103°C.

Analyse beregnet for C₁₀H₉O₂NS:

C, 57,95; H, 4,38; N, 6,76%

Funnet: C, 57,95; H, 4,30; N, 6,76%

Fremstilling 114-[(tiazolidin-2,4-dion-5-yl)metyl]-
benzensulfonyl-klorid

Klorsulfonsyre (5 ml) ble avkjølt til 0°C og 5-benzyl-2,4-tiazolidindionet fremstillet ovenfor (9,6 mmol, 2,0 g) ble porsjonsvis tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 0,5 timer og hellet over på is (25 g). Oppløsningen ble ekstrahert med metylenklorid (2 x 50 ml), hvorpå de organiske lagene ble kombinert og tørket (Na₂SO₄) og oppløsningsmidlet fjernet i vakuum for å gi tittelproduktet som ble benyttet uten videre rensing.

Fremstilling 124-[(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly)metyl-
aminokarbonyl]benzaldehyd

Under N₂ ble 4-karboksybenzaldehyd (0,934 g, 6,22 mmol), 30 ml THF og trietylamin (0,87 ml, 6,24 mmol) kombinert og den resulterende oppløsning avkjølt til 0°C. Isobutylklorformiat (0,81 ml, 6,24 mmol) ble tilsatt, hvorved det ble dannet en hvit melkeaktig oppslemming som ble omrørt i 30 minutter ved 0°C for fullstendig å danne det blandede anhydrid. Tittelproduktet fra Fremstilling 7 (1,17 g, 6,22 mmol) i 15 ml THF ble dråpevis tilsatt i løpet av 5 minutter og omrøringen fortsatt i 30 minutter ved 0°C og deretter ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonen ble avbrutt med et tilsvarende volum vann og deretter med et tilsvarende volum 1N NaOH og blandingen ekstrahert 2 x 125 ml etylacetat. De organiske lagene ble kombinert, vasket 2 x 125 ml vann og 2 x 125 ml saltoppløsning, tørket (MgSO₄), inndampet til en olje (2,01 g) og hurtigkromatografert på silikagel ved bruk av 3:1 etylacetat:heksan som eluent for å gi 1,10 g renset tittelprodukt i form av gule krystaller; tlc R_f 0,55 (3:1 etylacetat:heksan).

Fremstilling 13

4-[N-[(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly]metyl]-
metylaminokarbonyl]benzaldehyd

Etter fremgangsmåten i den foregåend fremstilling ble tittelproduktet fra Fremstilling 8 (1,5 g, 7,42 mmol) omdannet til 0,52 g av foreliggende kromatograferte tittelprodukt, tlc Rf 0,4 (3:1 etylacetat:heksan).

Fremstilling 14

Metyl 2-(benzoylamino)-3-oksobutyrat

L-asparaginsyre beta-metylester-hydroklorid (5,0 g, 0,027 mol) ble delvis oppløst i 15 ml pyridin ved omrøring i 15 minutter ved romtemperatur, hvorpå blandingen ble avkjølt til 0°C. Under kraftig omrøring ble benzoylchlorid (3,1 ml, 3,8 g, 0,027 mol) tilsatt dråpevis og omrøringen fortsatt i 1,5 timer ved 0°C og i 0,5 timer ved romtemperatur for å gi en oppløsning av den intermediære N-benzoyl L-asparaginsyre beta-metylester. Eddiksyre-anhydrid (10 ml) ble tilsatt og blandingen oppvarmet til 90°C i 2 timer, hvorpå den ble fortynnet med 15 ml vann og oppvarmingen fortsatt i 15 minutter. Blandingens ble avkjølt, surgjort med overskudd av f rtynt HCl og ekstrahert 2 x 75 ml etylacetat. De organiske lagene ble kombinert, vasket suksessivt med 1 x 50 ml 2N HCl, 1 x 50 ml vann, 3 x 50 ml mettet NaHCO₃, 1 x 50 ml vann og 1 x 50 ml mettet NaCl, tørket over Na₂SO₄ og inndampet for å gi 4,3 g av foreliggende tittelprodukt som en tykk olje; tlc Rf 0,75 (9:1 CH₂Cl₂:CH₃OH), 0,25 (49:1 CH₂Cl₂:CH₃OH), 0,15 (1:2 etylacetat:heksan).

Fremstilling 15

Metyl 2-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly]acetat

Fosforoksyklorid (20 ml) ble tilsatt til en oppløsning av tittelproduktet fra den foregående fremstilling i 80 ml toluen og blandingen kokt under tilbakeløpskjøling i 4 timer, deretter avkjølt til romtemperatur, hellet over i 200 ml is og vann, just rt til pH 7,5 med fast K₂CO₃ og ekstrahert 2 x 100 ml eter. De organiske lagene ble kombinert, vask t 1 x

100 ml vann og 1 x 100 ml mettet NaCl og inndampet til 2,4 g olje, som ble hurtigkromatografert på silikagel med 1:2 etylacetat:heksan som eluent for å gi 1,1 g rens t, foreliggende tittelprodukt som en olje; tlc Rf 0,4 (1:2 etylacetat:heksan).

Fremstilling 16

2-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly)eddisyre

Tittelproduktet fra den foregående fremstilling (1,1 g, 4,8 mmol) ble oppslemmet i 15 ml 1N NaOH og forsiktig kokt under tilbakekjøling i 0,5 timer. Den resulterende oppløsning ble avkjølt til 0-5°C og surgjort med overskudd av 6N HCl for å utfelle 0,82 g av foreliggende tittelprodukt; tlc Rf 0,05 (1:1 etylacetat:heksan), 0,2 (1:2 etylacetat:heksan).

Fremstilling 17

2-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly)etyl bromid

2-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly)etanol (0,203 g, 1,0 mmol; Europeisk patentsøknad 177353) og CBr₄ (0,662 g, 2,0 mmol) ble oppløst i 10 ml eter og avkjølt til 0°C. Trifenylfosfin (0,524 g, 2,0 mmol) ble tilsatt og blandingen omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Blandingens ble filtrert og filtratet inndampet, hvorpå residuet ble filtrert gjennom et lag av silikagel ved bruk av CHCl₃ som eluent for å gi 0,16 g av foreliggende tittelprodukt som et hvitt faststoff; smp. 59-61°C; tlc Rf 0,22 (CHCl₃).

Fremstilling 18

4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly)- etyl]tiofenyl bromid

NaH (46 mg, 1,92 mmol) ble tilsatt til 8 ml THF ved 0°C og omrørt i 5 minutter. 4-bromtiofenol (278 mg, 1,47 mmol) ble tilsatt og blandingen omrørt i 15 minutter ved 0°C for å dann natriumsaltet. Tilslutt ble tittelproduktet fra den foregående fremstilling (300 mg, 1,13 mmol) tilsatt og blandingen omrørt i 1 time ved 0°C og i 2 timer ved romtemperatur, deretter fortynnet med 20 ml etylacetat, vasket 1 x 15 ml vann og 1 x 15 ml mettet NaCl, tørket (MgSO₄), inndampet og residuet

filtrert på et lag silikagel ved bruk av 2:1 heksan:eter som eluent for å gi 0,26 g av foreliggende tittelprodukt som et hvitt faststoff; smp. 51-53°C.

Fremstilling 19

4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazolyl)- etylthiolbenzaldehyd

Tittelproduktet fra den foregående fremstilling (0,50 g, 1,34 mmol) ble oppløst i 15 ml tørr, destillert THF og avkjølt til -78°C. n-butyllitium (0,7 ml av 2,1M i heksan, 1,47 mmol) ble tilsatt og blandingen omrørt i 15 minutter ved -78°C. DMF (0,30 ml, 3,9 mmol) ble deretter tilsatt, hvorpå blandingen fikk oppvarmes til romtemperatur og ble hellet over i 50 ml vann og ekstrahert 3 x 60 ml eter. De organiske lagene ble kombinert, tørket (MgSO_4) og inndampet til 0,45 g olje. Oljen ble filtrert gjennom et lag av silikagel ved bruk av 2:1 heksan:eter som eluent for å gi 0,25 g av foreliggende tittelprodukt som et hvitt faststoff; smp. 74-76°C; tlc Rf 0,2 (2:1 heksan:eter).

Fremstilling 20

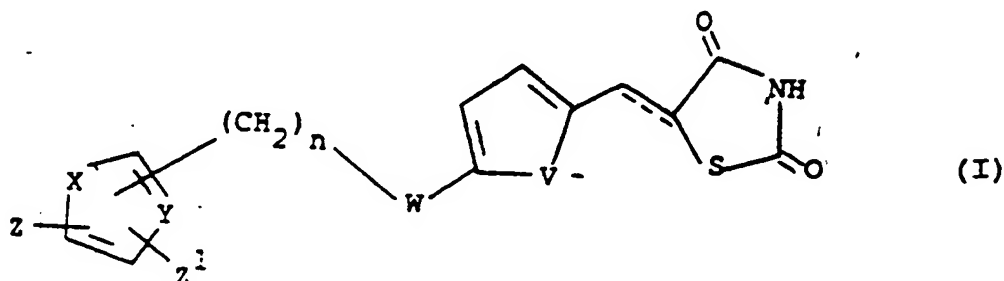
5-[4-(metylamino)benzyl]thiazolidin-2,4-dion

Til eddiksyre-anhydrid (1,2 g, 11,7 mmol) avkjølt til 0-5°C, ble det dråpevis tilsatt maursyre (0,663 g, 14,4 mmol), hvoretter blandingen ble oppvarmet til 50-55°C i 2 timer, deretter avkjølt til romtemperatur og fortynnet med 5 ml THF. 5-(4-aminobenzyl)thiazolidin-2,4-dion (1,0 g, 4,5 mmol) ble tilsatt og blandingen omrørt over natten for å danne mellomproduktet 5-[4-(formylamino)benzyl]oksazolidin-2,4-dion. De flyktige forbindelsene ble fordampet i vakuum, residuet tatt opp i 5 ml THF, avkjølt til 0-5°C, hvorpå $\text{BH}_3 \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$ (5,75 ml av 2,0M i THF, 11,5 mmol) ble tilsatt under fortsatt avkjøling (Anmerkning: gassutvikling). Reaksjonsblanding ble deretter kjølt under tilbakeskylling i 3 timer, avkjølt til romtemperatur, fortynnet med 10 ml CH_3OH , omrørt i 1 tim, avkjølt til 0-5°C, justert til pH 2 ved å boble tørt HCl inn i

oppløsningen, tilbaketilbakebehandlet på nytt i 1 time, avkjølt og tilslutt inndamp t. Residuet ble tatt opp i 75 ml mettet NaHCO_3 og ekstrahert 2 x 50 ml etylacetat. De organiske lag ne ble kombinert, vasket 1 x 40 ml H_2O og 1 x 40 ml mettet NaCl , tørket (Na_2SO_4) og inndampet for å gi 1,4 g av foreliggende tittelprodukt som en olje; tlc Rf 0,7 (etylacetat).

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av en t rapeutisk virksam forbindelse med formel



15 hvor den stiplede linje representerer en binding eller ingen binding;

V er $-\text{CH}=\text{CH}-$;

W er S, SO, SO₂, SO₂NR¹, NR¹SO₂, CONR¹ eller NR¹CO;

X er O;

Y er N hvorved en oksazol-4-ylgruppe dannes;

20 Z er 2-fenyl;

Z¹ er 5-metyl;

R¹ er hydrogen eller (C₁-C₄)alkyl; og

n er 1 eller 2;

et farmasøytisk akseptabelt kationisk salt derav; eller

25 et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav når

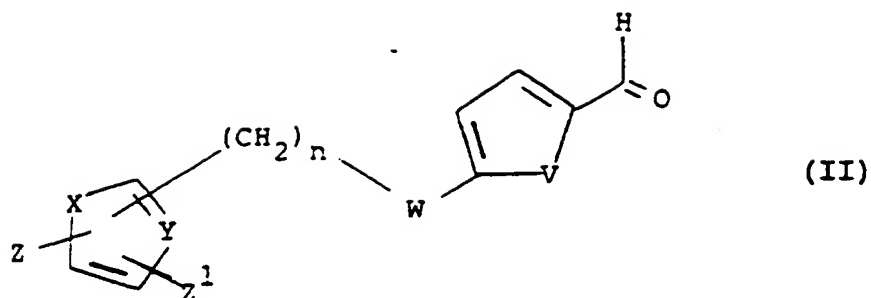
forbindelsen inneholder et basisk nitrogen,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

(a) når den stiplede linje representerer en binding,

30 kondenseres tiazolidin-2,4-dion med et aldehyd eller keton med formel

5

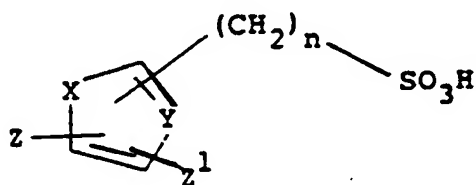


10

(b) når den stiplede linje repræsenterer ingen binding, reduceres den ovenfor fremstillede forbindelse med formel (I), hvor den stiplede linje repræsenterer en binding;

(c) når W er SO_2NR^1 eller CONR^1 , omsettes en aktivt form av en syre med formel

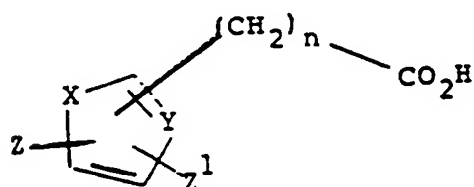
15



20

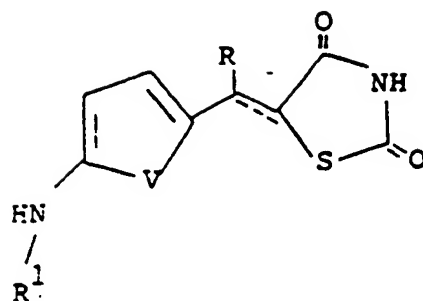
eller

25



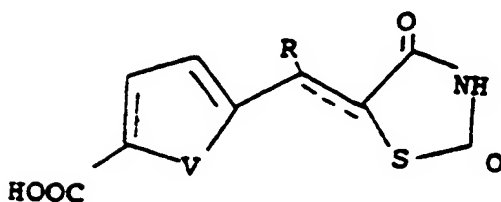
30

med et amin med formel

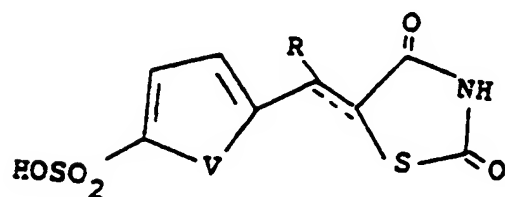


eller

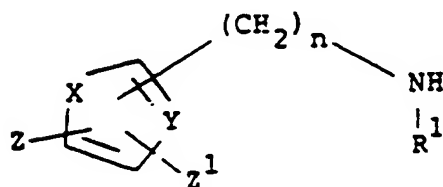
(d) når W er NR^1SO_2 eller NR^1CO , omsettes av en aktivert form av en syre med formel



eller



med et amin med formel



og, om ønsket

(e) omdannes en ovenfor fremstilt forbindelse med formel (I) til et farmasøytisk akseptabelt kationisk salt;

5 (f) omdannes en ovenfor fremstilt forbindelse med formel (I) som inneholder et basisk nitrogen, til et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt;

(g) oksyderes en ovenfor fremstilt forbindelse med formel (I) hvor W er S, for å danne en forbindelse med formel (I) hvor W er SO eller SO₂.

10

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av en forbindelse med formel (I) hvor den stippled linje representerer ingen binding, k a r a k t e r i s e r t v e d at man benytter tilsvarende utgangsmaterialer.

15

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2 for fremstilling av en forbindelse med formel (I) hvor n er 1, og W er CONR¹, k a r a k t e r i s e r t v e d at man benytter tilsvarende utgangsmaterialer.

20

4. Fremgangsmåte ifølge krav 2 for fremstilling av en forbindelse med formel (I) hvor n er 1, og W er NR¹CO, k a r a k t e r i s e r t v e d at man benytter tilsvarende utgangsmaterialer.

25

5. Fremgangsmåte ifølge krav 2 for fremstilling av en forbindelse med formel (I) hvor n er 2, og W er S eller SO₂, k a r a k t e r i s e r t v e d at man benytter tilsvarende utgangsmaterialer.

30